



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **07118170 A**(43) Date of publication of application: **09.05.95**

(51) Int. Cl

A61K 47/36**A61K 9/14****A61K 9/19****A61K 38/00****A61K 38/28****A61K 38/23****A61K 47/16****// C08B 37/08**(21) Application number: **05284424**(71) Applicant: **DOT:KK**(22) Date of filing: **19.10.93**(72) Inventor: **YANAGAWA AKIRA**

**(54) CARRIER FOR NASAL ABSORPTION AGENT,
PHYSIOLOGICALLY ACTIVE PEPTIDE
COMPOSITION AND THEIR PRODUCTION**

(57) Abstract:

PURPOSE: To provide a carrier for a physiologically active peptide composition and provide a physiologically active peptide composition produced by uniformly dispersing a physiologically active peptide in the carrier and bonding to the carrier.

CONSTITUTION: This carrier for nasal absorption agent is composed of a chitosan having an average particle diameter of 20-250 μ m. This physiologically active peptide

composition is produced by uniformly dispersing an active amount of the physiologically active peptide in the above carrier and bonding to the carrier. The present invention also relates to a process for the production of the composition. The composition is used as a powdery composition for nasal administration.

COPYRIGHT: (C)1995,JPO

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-118170

(43)公開日 平成7年(1995)5月9日

(51)Int.Cl.⁶

A 61 K 47/36

識別記号

序内整理番号

F I

技術表示箇所

B

E

9/14

A 61 K 9/ 14

L

U

審査請求 未請求 請求項の数16 FD (全 9 頁) 最終頁に統ぐ

(21)出願番号

特願平5-284424

(22)出願日

平成5年(1993)10月19日

(71)出願人 592088426

有限会社ドット

神奈川県横浜市緑区富士見が丘5丁目3番地

(72)発明者 柳川 明

神奈川県横浜市緑区富士見が丘5丁目3番地

(74)代理人 弁理士 村田 実

(54)【発明の名称】 経鼻吸収薬物用キャリヤ、生理活性ペプチド組成物およびその製造法

(57)【要約】

【目的】 生理活性ペプチド組成物用キャリヤならびに生理活性ペプチドを該キャリヤに均一に分散、付着結合させた生理活性ペプチド組成物を提供する。

【構成】 平均粒子径が20~250μmのキトサンからなる経鼻吸収薬物用キャリヤ。生理活性ペプチドの有効投与量を、平均粒子径が20~250μmのキトサンからなるキャリヤに均一に分散、付着結合してなる生理活性ペプチド組成物およびその製造法。かかる組成物は、経鼻投与粉末組成物として使用される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 平均粒子径が20～250μmのキトサンからなる経鼻吸収薬物用キャリヤ。

【請求項2】 経鼻吸収薬物が生理活性ペプチドである請求項1記載のキャリヤ。

【請求項3】 平均粒子径が20μm以下である生理活性ペプチドの有効投与量を、平均粒子径が20～250μmのキトサンに均一に分散、付着結合せしめてなる生理活性ペプチド組成物。

【請求項4】 キトサンを、製剤重量100%あたり70～99.995%使用する請求項3記載の生理活性ペプチド組成物。

【請求項5】 キトサンを、製剤重量100%あたり80～99.99%使用する請求項4記載の生理活性ペプチド組成物。

【請求項6】 安定化剤としてアスパラギン酸を含有する、請求項3記載の生理活性ペプチド組成物。

【請求項7】 生理活性ペプチドが、ペプチドホルモン、生理活性タンパク、酵素タンパクである、請求項3記載の生理活性ペプチド組成物。

【請求項8】 ペプチドホルモンが、カルシトニンまたはインシュリンである、請求項7記載の生理活性ペプチド組成物。

【請求項9】 経鼻投与用組成物である、請求項3ないし8のいずれか1項に記載の生理活性ペプチド組成物。

【請求項10】 平均粒子径が20μm以下である生理活性ペプチドの有効投与量を、平均粒子径が20～250μmのキトサンに均一に分散、付着結合せしめてなる生理活性ペプチド組成物の製造法。

【請求項11】 キトサンを、製剤重量100%あたり70～99.995%使用する請求項10記載の生理活性ペプチド組成物の製造法。

【請求項12】 キトサンを、製剤重量100%あたり80～99.99%使用する請求項11記載の生理活性ペプチドの製造法。

【請求項13】 安定化剤としてアスパラギン酸を含有する、請求項10記載の生理活性ペプチド組成物の製造法。

【請求項14】 生理活性ペプチドが、ペプチドホルモン、生理活性タンパク、酵素タンパクである、請求項10記載の生理活性ペプチド組成物の製造法。

【請求項15】 ペプチドホルモンが、カルシトニンまたはインシュリンである、請求項14記載の生理活性ペプチド組成物の製造法。

【請求項16】 経鼻投与用組成物である、請求項10ないし15のいずれか1項に記載の生理活性ペプチド組成物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、生理活性ペプチド組成物に関し、特にペプチドホルモン、生理活性タンパク、酵素タンパク等の生理活性ペプチドを、例えれば鼻腔内投与（経鼻投与）するに際し、製剤的安定性に優れ、かつ体内吸収性に優れた生理活性ペプチド組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】 カルシトニン、インシュリン等をはじめとする生理活性ペプチドは、その特異的生理活性を示すゆえ、種々の医薬用途として治療の現場で使用されている高分子化合物である。しかしながらこれら生理活性ペ

10 プチドは、消化管内のプロテアーゼにより分解を受けたり、高分子量で極性が高いため、そのままでは腸管粘膜からはほとんど吸収されず、したがって経口投与が困難であり、これら薬物の投与方法としては注射投与に限られている。ところで、このような投与方法は、患者にとって注射部位での疼痛を与え、好ましいものではなく、また通常の間隔で投与を行なう場合には患者に著しい苦痛を与える。したがって、安全、かつ頻回に投与するためには簡便であり、自己投与可能な非注射的投与方法の開発が望まれている。かかる投与方法のひとつとして、

20 例えれば、カルシトニンについては、フッ化炭化水素を噴射剤とする粉末懸濁剤の鼻吸入用エアゾール剤が開発されている。さらには、経鼻投与方法として鼻内投与液剤として鼻内スプレー剤の開発も検討され、カルシトニンに吸収促進剤としての界面活性剤を配合した製剤も提案されている。また最近に至り、カルシトニンを多糖類セルロースに吸着させて、吸収性を向上させた経鼻投与型粉末剤のいくつかも提案されている。しかしながら、最近積極的に検討が加えられている経鼻投与方法であっても、これまでの製剤例では、薬物の吸収性あるいは局所

30 刺激性の点で十分なものとはいせず、いまだ実用化に至ったものはない。

【0003】

【発明が解決しようとする問題点】 本発明者は、これまで経口投与が困難であった生理活性ペプチドについて、吸収性が良く、また刺激性のない経鼻投与製剤を開発すべく検討を加えた。すなわち本発明は、これまでに提案されている経鼻投与製剤に比較し、生体利用能（バイオアベイラビリティ）の点で優れた鼻腔内投与組成物を提供することを課題とする。本発明者は、かかる課題を解

40 決すべく鋭意検討した結果、カルシトニン、インシュリン等の生理活性ペプチドを、平均粒子径を20μm以下にせしめ、その有効投与量を、平均粒子径が20～250μmのキトサンに均一に分散、付着結合せしめてなる生理活性ペプチド組成物が、経鼻ルートで投与すること、すなわち鼻粘膜に適用することにより、有効な臨床的治療が可能であることを見いだした。

【0004】

【課題を解決するための手段】 しかして本発明によれば、平均粒子径が20～250μmのキトサンからなる経鼻吸収薬物用キャリヤが提供される。また本発明によ

50

れば、平均粒子径が 20 μm 以下である生理活性ペプチドの有効投与量を、平均粒子径が 20 ~ 250 μm のキトサンに均一に分散、付着結合せしめてなる生理活性ペプチド組成物およびその製造法が提供される。この場合、平均粒子径が 20 ~ 250 μm のキトサンを、製剤重量 100%あたり 70 ~ 99.995% 使用するのが良い。すなわち、本発明の第一の目的は、鼻腔内投与可能な薬物用キャリヤの提供にあり、この場合の鼻腔内投与可能な薬物としては、好ましくは生理活性ペプチドが挙げられる。さらに本発明の別の目的は、生理活性ペプチド組成物およびその製造法の提供にあり、かかる生理活性ペプチド組成物は鼻腔内投与可能な粉末製剤として好ましく提供される。

【0005】本発明における、生理活性ペプチドを均一に分散、付着・結合させるキャリヤとしてのキトサンは、グルコサミンからなる塩基性多糖類であって、これまで医薬品の乳化剤、増粘剤等として使用されていたものであるが、経鼻投与製剤のキャリヤとしての適用はこれまでなんら検討されていなかったものである。今回、本発明者によってはじめて経鼻ルートでの製剤投与キャリヤとなり得ることが見いだされ、かつその平均粒子径が 20 ~ 250 μm あるものは、鼻孔内に投与したときに鼻粘膜上に広く分布し、付着局所によく滞留すると共に、粉末剤として鼻孔をとおして鼻腔内に噴霧されたときに、効率よく鼻腔内に投与することができるものであることが判明した。なお鼻腔投与する場合には、その粉末製剤の粒子径が 10 μm 以下であると、噴霧などの方法により、投与時に肺まで到達したり、鼻腔外に飛散することが多いが、投与すべき生理活性ペプチドは、その平均粒子径が 20 μm 以下であっても、付着・結合させるキャリヤの平均粒子径が 20 ~ 250 μm であるため、極めて有効に噴霧できることが判明した。ところで、従来検討されている鼻腔内投与製剤におけるキャリヤは、有効成分の生体内吸収性のために水溶性のキャリヤが良いと考えられ、検討されている。しかしながら本発明者の知見によれば、必ずしも水溶性キャリヤが良いものとは認められず、本発明のキャリヤであるキトサンは、鼻腔内 pH が 4 ~ 5 という事実から見て水に溶解せず、粉末状態で有効成分を均一に分散、付着・結合する。このものでも経鼻投与した場合には良好な結果が得られることが判明した。したがって、本発明は、従来水溶性キャリヤを使用する鼻腔内投与製剤とはその基本概念を異なるものといえる。

【0006】

【作用】本発明の有効成分である生理活性ペプチドとしては、ペプチドホルモン、生理活性タンパク、酵素タンパクである。かかる使用可能な生理活性ペプチドとしては、例えば、ペプチドホルモン、例えばパラトルモン（副甲状腺ホルモン）、カルシトニン、インシュリン、アンギオテンシン、グルカゴン、ガストリン、セクレチ

リン、成長ホルモン、プロラクチン（黄体刺激ホルモン）、ゴナドトロピン（性腺刺激ホルモン）、サイロトロピックホルモン、副腎皮質刺激ホルモン、メラニン細胞刺激ホルモン、バソプレシン、オキシトシン、プロチレリン、黄体形成ホルモン放出ホルモン、コルチコトロピン、ソマトロピン、チロトロピン（甲状腺刺激ホルモン）、ソマトスタチン（成長ホルモン刺激因子）、G-CSF、エリスロポエチン、スーパーオキサイドジスムターゼ（SOD）等である。また、インターフェロン、

10 インターロイキン、ウロキナーゼ、リゾチーム、ワクチン等もあげることができる。これら生理活性ペプチドは、上記したものに限定されず、経鼻投与可能なものであれば本発明の組成物とすることができることはいうまでもない。上述の生理活性ペプチドのなかでも、ペプチドホルモンが特に好ましく、これらのペプチドホルモンのなかでは、カルシトニン、インシュリン、ソマトスタチンが望ましく、カルシトニン、インシュリンがとりわけ好ましい。このカルシトニンとしては、サケカルシトニン、ヒトカルシトニン、ブタカルシトニン、ニワトリカルシトニン、ウシカルシトニン、エル（ウナギ）カルシトニン等があげられ、これらのカルシトニンはいずれも天然に存在する、抽出可能なものであり、市販されている。これらカルシトニンにあっては、その安定性がエルカルシトニン-ヒトカルシトニン-サケカルシトニンの順であるといわれているが、比較的安定性の悪いといわれているサケカルシトニンについてさえも、本発明のキトサンに分散、付着結合させ本発明の組成物とすることにより、例えばバイオアベイラビリティおよび血中有効濃度が極めて良好であることが判明した。したがつて、いわゆる市販のカルシトニンは、本発明で使用する生理活性ペプチドとして最も適したものである。これらの生理活性ペプチドは、その平均粒子径が 20 μm 以下であることが好ましい。

【0007】本発明の組成物に含有される生理活性ペプチドの有効投与量としての使用量は、選択すべき個々の活性物質（例えば、カルシトニンであれば、その相対活性力値）、処置すべき対象疾患、所望の投与回数、必要とする個々の治療効果等によって異なる。本発明の組成物を鼻腔内投与により使用する場合には、例えば、該活性物質を含有している製剤の治療効果を既知の他の製剤とのバイオアベイラビリティとの比較において決定することができる。例えば、カルシトニンを例にとってみれば、従来カルシトニン、例えばサケカルシトニンによる治療を、筋肉内注射により行なう場合、約 50 ないし 100 MRC (IU) 単位の個別用量が約 1 回 × 日ないし約 3 回 × 週の割合で適用されている。したがって、本発明による組成物を鼻腔投与による場合には、約 50 ないし約 400 MRC 単位、更に好ましくは約 100 ないし約 200 MRC 単位の用量を約 1 回 × 日ないし約 3 回 × 週の割合で投与して治療するのが適当である。上記用量

は1回の適用で投与すること、すなわち、約50ないし約400MRC単位、好ましくは約100ないし約200MRC単位のカルシトニンからなる1回鼻腔内用量の投与で治療を行なうのが便利である。したがって、本発明の組成物を製造させる場合において、生理活性ペプチドの含有量は、たとえば製剤重量100%あたり0.05~30%、好ましくは0.01~20%、より好ましくは0.1~5.0%配合させるのが良い。また、本発明の組成物を構成するキャリヤであるキトサンの配合量は、たとえば製剤重量100%あたり70~99.95%、好ましくは80~99.99%、より好ましくは95~99.9%配合させることにより、良好な経鼻吸收が得られることが判明した。

【0008】本発明の生理活性ペプチド粉末組成物は、例えば以下のようにして製造することができる。すなわち、キャリヤであるキトサンを機械的に微粉砕し、平均粒子径を20~250μmとする。ついで生理活性ペプチドとを混合することにより本発明の組成物を得ることができる。例えばこの混合は、乳鉢による混合のように、圧力や剪断力を加えながら行なうのがよい。本発明の組成物の製造において使用するキャリヤであるキトサンの平均粒子径は20~250μmであるが、さらに好ましくは、30~60μmであるのがよい。一方、生理活性ペプチドはできるだけ微粉末であることが好ましく、その平均粒子径は、通常20μm以下、好ましくは10μm以下であるのがよい。かかる本発明の組成物製造法を用いて具体的な鼻腔内投与生理活性ペプチド組成物とするには、例えば以下のようにして製造することができる。すなわち、生理活性ペプチドとしてサケカルシトニンあるいはエルカルシトニンを使用した場合、カルシトニンの有効量を、カルシトニンの安定化剤としてゼラチンを例えれば1%およびアスパラギン酸を例えれば0.1~0.5%，好ましくは0.38%程度含有するpH4.5~5.5の水溶液と混合しこの混合液を凍結乾燥する。次いで、この凍結乾燥粉末を、本発明のキャリヤであるキトサンとを順次2ないし3回程度に分けて、練合湿度55%程度にて練合し、目的とするキャリヤに生理活性ペプチドが均質に付着結合した微粉末（鼻腔内投与組成物）を得る。かくして得られた鼻腔内投与組成物は、使用前（例えれば、鼻腔内への投与前）の活性物質の損失を防止するため、low-greaseタイプのカプセルに充填をした後、適当な包装、好ましくは密閉包装とする。かかる密閉包装としては、ブリストル包装・アルミニウム包装を組み合わせるのが良い。なお、他の生理活性ペプチド（例えればインシュリン）についても同様の処理を行なうことによりそれぞれ目的とする組成物とすることができる。また、均質湿度として55%前後が好ましいことが、製剤例検討試験の結果から判明したが、この点は後記する。

【0009】以下に、本発明の組成物の特異的効果を試

験例にて示す。

【試験例】

試験例1：体重8~10Kgのアカゲザルを1群4匹用いて試験を実施した。サケカルシトニン200IU(MRC)を含有する本発明の鼻腔内投与組成物を一方の鼻腔内に投与し、投与後の血清中のサケカルシトニン濃度の測定および血漿カルシウム濃度をイオン選択性電極法を用いて測定した。なお、キャリヤとしてのキトサンはその粒子径が30~60μmのものを使用した。その結果を表1および表2に示す。

【0010】

【表1】

表1：血清中サケカルシトニン濃度

のパラメーター

C _{max} の平均値 (mIU/m1)	5.224
T _{max} の平均値 (時間)	0.102
平均のC _{max} (mIU/m1)	5.186
平均のT _{max} (時間)	0.08
AUC (0~6時間) (mIU·h/m1)	2.680

【0011】

【表2】

表2：血漿カルシウム濃度のパラメーター

カルシウム値の平均最大 (△%)	-22.45
T _{max} の平均値 (時間)	7.2
最大カルシウム値低下の平均 (△%)	-21.46
平均T _{max} (時間)	7.0
AUC (0~8時間) (△%h)	-98.65

表3：キトサンによるサケカルシトニンの吸収

ケース	T _{max} (分)	C _{max} (pg/m1)	AUC (pg・分/m1)	AUC (pg・時/m1)
No. 1	10	43	7205.0	
No. 2	20	47	8045.0	
No. 3	80	37	7135.0	
No. 4	15	26	6820.0	
No. 5	10	57	8742.5	
No. 6	25	45	7845.0	
平均	27	42.5	7632.1	109.96
S. D.	34	12	289.4	5.55

【0014】表中の結果から明らかなように、キャリヤとしてのキトサンの使用は、経鼻投与によりカルシトニンの血中への吸収が優れたものであることを示してお

*り、カルシトニンの吸収に効果的であることが判明する。

*50 【0015】試験例3：生理活性ペプチドとしてインシ

表中の結果から、本発明の組成物は作用時間の有意な持続が認められ、また血漿カルシウム値の低下も優れたものであることが判明する。

【0012】試験例2：生理活性ペプチドとしてサケカルシトニンを選び、その含有量としては200MRC

(IU)/25mg組成物の割合となる本発明の鼻腔内投与組成物を用いた。なお、キャリヤとしてのキトサンはその粒子径が30~60μmのものを使用した。正常人男子6名を対象とし、上記の組成物を経鼻投与(単回)し、血液試料を2.5mlづつを、0時間、5、10、20、30、45、60、90分、2時間、3時間、5時間毎にヘパリンLi塩上に採血し、標準RIA検定キットを使用してサケカルシトニンの血中濃度の測定を行なった。その結果からの薬物動態力学的パラメータを表3にまとめた。

【0013】

【表3】

ュリンを選び、その含有量としては2.4mg/動物(5インシュリン単位(IU)/動物)の割合となる本発明の鼻腔内投与粉末組成物を用いた。なお、キャリヤとしてのキトサンはその粒子径が30~60μmのものを使用した。雄性ニュージーランドラビットを1群6羽用い、上記の組成物を経鼻投与(単回)し、投与後0時間、15、30、60、120および180分後における平均血糖値の低下を測定した。投与後0時間の血糖値*

*を100%とし、各測定時間における血糖値の低下を百分率で求めた。なお対象群として、インシュリン2IU/動物量の皮下注を行い、投与後0時間、1、2、4、6時間後の血糖値の低下を同様測定した。その結果を表4にまとめた。

【0016】

【表4】

表4: 血糖値の低下(%)

	経鼻投与後の測定時間(分)					
	0	15	30	60	120	180
本発明	100	103	86	80	89	93
皮下投与後の測定時間(分)						
	0	60	120	240	360	
対象	100	57	56	84	94	

【0017】表中の結果から明らかなように、キャリヤとしてのキトサンの使用にあっても、本発明の粉末組成物は、経鼻投与によりインシュリンの血中への吸収が優れ、ある程度血糖値(血中グルコース)の低下をきたしていることが判明する。

【0018】次に本発明の組成物の製剤的試験例の結果を示す。

製剤的試験例1: キャリヤに対するサケカルシトニンの付着効果

表5に示すキャリヤ(平均粒子径: 約40μm) 200 ※

※mgに、サケカルシトニン(5500MRC(IU)/mg)の粉末(平均粒子径: 約15μm)を温度4℃にてメノウ乳鉢を使用して混合した。次に、このようにして得られた粉末混合物から、キャリヤ粒子に付着されなかつたサケカルシトニンを分離、除去し、サケカルシトニンが付着した混合物を得た。次にかくして得られた混合物について、付着したサケカルシトニンの量を測定した。その結果を表5に示す。

【0019】

【表5】

表5：付着したサケカルシトニンの量

キャリヤの種類	サケカルシトニン含有量	
	ng/mg	MRC/mg
本発明：キトサン (平均粒子径：40 μm)	2560	12.8
アルギン酸Na	229	1.26
アルギン酸プロピレングリコールエステル	2250	12.4
ペクチン	105	0.58
ヒアルロン酸	1130	6.22

表中の結果より、キャリヤとして、キトサンにカルシトニンの付着効果が良いことが判明する。

【0020】製剤的試験例2：キャリヤとして粒子径：30～60 μmのキトサンを使用した本発明組成物の安定性

上記試験の結果より、キャリヤとしてはキトサンが良いことが判明したが、かかるキトサンの平均粒子径30～60 μmのものをキャリヤとして使用した本発明の組成物の安定性試験を行なった。サケカルシトニンを1%ゼラチン、0.38%アスパラギン酸を含有するpH5. *

* 0の水溶液と混合し、凍結乾燥する。次いでこの凍結乾燥品を用い、キャリヤとしてのキトサン1gとを均質混合条件として、室温5、25、40℃、湿度25、55、65%のもとに均一に混合し、本発明の組成物を得た。かくして得られた組成物をガラス瓶に入れ密封した後、6か月間放置し、経時的にサケカルシトニンの残存量(%)を求めた。その結果を表6に示す。

30 【0021】

【表6】

表6：サケカルシトニンの残存量(%)

均質混合条件		保 存 期 間		
温 度	湿 度	1か月	3か月	6か月
40℃	25%	96.5	91.8	85.8
	55%	86.6	79.0	72.2
	65%	85.3	81.1	77.5
25℃	25%	99.6	98.3	97.1
	55%	97.8	95.3	93.4
	65%	95.3	93.6	91.4
5℃	25%	101.5	99.7	99.0
	55%	97.3	97.1	96.5
	65%	98.5	97.6	96.9

以上の結果から見れば、本発明の組成物を製造するに当たっては、キャリヤの粒子径はある程度細かく、また均質温度は温度にもよるが、40ないし60%の湿度のもとで混合して良好な安定性が得られることが判明した。

【0022】以下に本発明の組成物の例を示す。

粉末組成物：サケカルシトニン（エルカルシトニンも同様に製造される）3mg／3,000～3,500MR Cを1%ゼラチンおよび安定化剤として0.38%のアスパラギン酸を含有するpH4.5～5.5の水溶液に溶解し、凍結乾燥する。ついで、得られた凍結乾燥粉末を、メノウ乳鉢を用いて、平均粒子径3.0～6.0μmのキトサン200mgと10分間混合する。この混合物に同様キトサン300mgを加え、湿度55%にて20分間混合し、さらに同じキトサン497mgを加え、湿

* 度55%にて30分間混合し、本発明の粉末組成物1,000mgを得た。

【0023】

【発明の効果】以上のように、本発明によれば、これまで経口投与が困難であった生理活性ペプチドについて、経鼻投与により吸収性が良く、また刺激性のない製剤、すなわち鼻腔内投与組成物が提供される。特に、カルシトニン、インシュリン等の生理活性ペプチドを、特定なキャリヤである平均粒子径20～250μmのキトサンに分散させた本発明の粉末組成物は、経鼻ルートで投与すること、すなわち鼻粘膜に適用することにより、そのペプチド性体内吸収性が良く、有効な臨床的治療が可能であることが示唆され、その医療効果は多大なものである。

30

【手続補正書】

【提出日】平成6年5月13日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】発明の名称

※ 【補正方法】変更

【補正内容】

【発明の名称】 経鼻吸収薬物用キャリヤ、生理活性ペプチド組成物およびその製造法

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6

A 61 K 9/19

38/00

識別記号

府内整理番号

F I

技術表示箇所

ADD

50

38/28	AD P
38/23	AB J
47/16	J
// C 0 8 B 37/08	A 7433-4C
	A 6 1 K 9/14
	37/02 ADD
	37/26 AD P
	37/30 AB J